

АСПЕРГИЛЛЕЗ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ

Т.М. Решетняк, С.Г. Раденска-Лоповок, К.В. Макаров, Н.В. Середавкина, Е.Л. Насонов
 ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Последние пять десятилетий характеризуются увеличением выживаемости больных системной красной волчанкой (СКВ) [1]. Несмотря на это, частота смертельных исходов у больных СКВ в три раза выше по сравнению с общей популяцией [2]. Инфекции продолжают оставаться главной причиной летальности при СКВ [3], как на ранних, так и на поздних стадиях болезни. При СКВ инфекции ассоциируются с активностью самого заболевания, а также с применением высокой дозы иммуносупрессивных препаратов (глюкокортикоидов и цитостатиков) [4, 5].

В половине случаев причиной фатальных инфекций при СКВ являются оппортунистические микроорганизмы, среди которых наиболее часто выявляются *Candida albicans* и *Pneumocystis carinii*. Помимо кандидозной инфекции, глубокие микозы при СКВ, ассоциированные с лечением глюкокортикоидами (ГК), могут вызываться другими грибами: *Cryptococcus*, *Histoplasma*, *Nocardia* [6]. Грибковая инфекция *Aspergillus* часто осложняет течение апластической анемии, онкологических заболеваний и посттрансплантационного периода на фоне иммуносупрессивной терапии, но при СКВ встречается довольно редко [7, 8].

Приводим описание случаев инвазивного аспергиллеза и глубокого не дифференцированного микоза у больных СКВ.

Случай 1. Больная К, 49 лет, поступила в Институт ревматологии РАМН 17.04.2006г. с жалобами на одышку в покое и при незначительной нагрузке, отеки ног, резкую слабость, невозможность самостоятельного обслуживания из-за резкой слабости, периодически головокружение.

Из анамнеза известно, что в 1988г. был эпизод параорбитального отека при отсутствии изменений в анализах мочи. По месту жительства на основании данных урографии был диагностирован хронический пиелонефрит, по поводу которого пациентка эпизодически принимала растительные и лекарственные уросептики, чувствовала себя удовлетворительно до 2005г. По амбулаторной карте отмечено, что лейкопения ($2,25 \times 10^9 / \text{л}$) впервые была зафиксирована в мае 2003г. при обследовании по поводу пиелонефрита. В сентябре 2005г. возникли боли в левой половине грудной клетки, выявлены повыше-

ние СОЭ до 60мм/час, анемия до 80 г/л, лейкопения до $2,0 \times 10^9 / \text{л}$. В октябре 2005г. появились отеки кистей, сгибательные контрактуры пальцев рук; сохранялись лейкопения и высокая СОЭ. Исследование пунктата костного мозга исключило наличие онкологической или гематологической патологии. В январе 2006г. появились и в последующем стали нарастать отеки ног, одышка при обычной нагрузке, затем в покое, афтозный стоматит, алоpecia. При госпитализации по месту жительства были выявлены экссудативный плеврит и перикардит, сохранялись анемия и повышенная СОЭ. Дважды проводилась плевральная пункция, парентерально вводились ГК. Диагноз: системная красная волчанка, острого течения, активность 3 степени: нефрит, плеврит, перикардит, артрит, гематологические нарушения (анемия, лейкопения), - выставлен 21.02.2006г. Позже были выявлены LE-клетки, АНФ 1/320.С 01.03.2006г. получала преднизолон 60 мг/сут, проведена пульс-терапия солу-медролом суммарно 1000 мг. Ретроспективно по данным ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей был диагностирован двусторонний илеофеморальный тромбоз, давностью около 3 мес. В конце марта доза преднизолона составила 50 мг/сут, из-за сохранения отеков ног, протеинурии до 3 г/л вновь проводилась пульс-терапия солу-медролом 1000 мг, циклофосфаном в суммарной дозе 800мг. В связи с тяжестью состояния, резистентностью к проводимому лечению пациентка направлена в ГУ Институт ревматологии РАМН для уточнения диагноза и коррекции лечения.

При поступлении состояние больной тяжелое. Отмечалась бледность кожных покровов, анasarка, алоpecia, синдром «обломанных волос» в лобной и височной областях, распространенные подкожные геморрагии размером от 1 см до 10см в диаметре на ногах, руках, животе. Видимые слизистые бледноватые, чистые. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Движения в суставах в полном объеме. Гипотрофия мышц тазового и плечевого поясов. В легких слева дыхание не проводилось ниже 5 ребра, там же - притупление перкуторного звука, справа дыхание ослабленное, выслушивались влажные мелкопузырчатые хрипы. Частота дыхания 28/мин. Границы относительной сердечной тупости расширены влево на 1,5 см. Тоны сердца приглушены, тахикардия 108 уд/мин, систолический шум во всех точках, акцент второго тона на аорте. АД 170/110 мм рт. ст. Язык влажный,

обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, равномерно участвовал в акте дыхания, отек подкожно-жировой клетчатки. Гепатомегалия +3 см ниже реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон, никтурия. Функция кишечника в норме. Сознание не нарушено: ориентирована в окружающей обстановке, контактна, очаговых и менингеальных симптомов не было.

На основании клинико-лабораторных данных диагноз СКВ был подтвержден. Для оценки характера и степени активности волчаночного нефрита больной 24.04.2006г. была проведена биопсия почки, выявившая диффузный мезангиопротрофирующий гломерулонефрит (по классификации ВОЗ – диффузный гломерулонефрит IV типа), характерный для СКВ (рис. 1)*. В клубочках выявлялась выраженная пролиферация мезангиальных клеток, пролиферация нефротелия и фибробластов с формированием экстракапиллярных клеточных и фиброзных полулуний. Отдельные клубочки полностью склерозированы. В интерстиции видны скудные лимфоцитарные инфильтраты. Отмечен очаговый склероз интерстиция и умеренная дистрофия нефротелия канальцев. Феномены «проволочных петель» и ядерной патологии отсутствуют. Индекс активности равнялся 12 (общий счет 24) и индекс хронизации 9 (общий счет 12). Результаты динамического исследования крови и мочи больной К. приведены в табл. 1, 2 и 3.

При ЭКГ и ЭхоКГ были выявлены увеличение левых камер сердца, нарушение диастолической функции левого желудочка по I типу, гипертрофия миокарда левого желудочка, выпот в полости перикарда (от легкой до умеренной степени), значительный выпот в плевральной полости, митральная (+1) и трикуспидальная (+1) регургитации, умеренно выраженная легочная гипертензия.

При УЗИ органов брюшной полости – асцит. Рентгенологическое исследование подтвердило наличие плеврита, преимущественно слева (верхняя граница на уровне 3-4 межреберья), в связи с чем 27.04.2006г. проведена пункция с удалением 1 л плевральной жидкости, анализ которой показал наличие белка 0,72 %₀₀, глюкозы 1 г/л при скудном клеточном составе (лекоциты 0-1, эритроциты 3-5 в поле зрения).

На третий день пребывания в стационаре из-за тяжести состояния больной поставлен катетер в подключичную вену, через который вводился в течение 3-х последующих дней солу-медрол по 500 мг.

Сохранялся субфебрилитет в вечерние часы, поэтому на 3-ий день начато введение антибиотиков (ципрофлоксацин 400 мг/сут) в сочетании с микосистом 150 мг/сут. Перорально получала 40 мг метипреда/сут, изоптин 240 мг/сут, фуросемид. Наличие волчаночного гломерулонефрита с нефро-

тическим синдромом, резистентного к проводимой терапии, явилось показанием к проведению более агрессивной терапии, в связи с чем произведено введение препарата МабТера по 500 мг с интервалом в 10 дней №3 в сочетании с пульс-терапией ГК и циклофосфаном.

После первого введения мабТеры отмечалось значительное улучшение состояния: уменьшилась одышка в покое, больная начала ходить по палате, нормализовалась температура тела, стал положительным диурез (выделила 2 л мочи), который поддерживался ежедневным приемом 40 мг фуросемида, однако после второй инъекции МабТеры (18.05.2006г.) повысилась температура тела до 38,4° С, несмотря на положительную рентгенологическую динамику со стороны легких. Температура тела снизилась после приема апонила.

Ухудшение состояния больной наступило в ночь на 23.05.2006г., когда появились одышка, непродуктивный кашель, подъем температуры тела до 38°С. Утром пациентка была переведена в реанимационное отделение в связи с развившимся отеком легких, одышкой до 40 дыханий/мин, тахикардией до 140 уд/мин. В легких на фоне ослабленного дыхания выслушивались рассеянные влажные разнокалиберные хрипы, больше справа. В/в введение солу-медрола суммарно 1000 мг, лазикса суммарно 160 мг позволило купировать отек легких. Но вечером 24.05.2006г. состояние вновь ухудшилось, и в 23.00 больную перевели на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Состояние больной расценено как крайне тяжелое в связи с присоединением тотальной двусторонней бронхопневмонии.

Во время пребывания на ИВЛ больная получала метипред внутривенно суммарно 2 г/сут, свежемороженную плазму по 500 – 750 мл в день. Из-за присоединения печеночной недостаточности проводилась внутривенная капельная терапия препаратом ГепаМерц, а в связи с энцефалопатией – глиотилином. С момента поступления пациентка получала антимиотики (микофлукан 150 мг/сут) и антибиотики широкого спектра действия: цiproфлорксацин, далее роцефин, ванкомицин. Кроме того с 21.05.2006г. больной вводились тиенам 4 г/сут и дифлукан 200 мг/сут внутривенно капельно. В связи с подъемом температуры тела на фоне тиенама и дифлукана с 01.06.2006г. больная была переведена на амикацин 1 г/сут и цiproфлорксацин, сначала 400 мг/сут, через два дня – 800 мг/сут. После выявления на рентгенограмме полостных образований обсуждалась возможность развития пневмоцистной и/или микозной пневмонии, в связи с чем доза цiproфлорксацина была повышена до 800 мг/сут, заменен антимиотик. На фоне введения 180-280-460 мг лазикса диурез был положительным (по катетеру). Следует отметить, что при поступлении в клинику Института у больной был выявлен

* Рисунки см. на цветном вклейке

Таблица 1

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНОЙ К. В МАЕ-ИЮНЕ 2006Г.

дата	25	26	30	31	02	05	06	07	08	09
	май				июнь					
глюкоза, ммоль/л	8,7	6,9	10,3	15,6	9,9	24,2	26,0	25,0	23,8	29,4
креатинин мкмоль/л	222	240,5	213,5	198	234	282	250,1	219	272	271
мочевая кислота, мкмоль/л	618,3	626	973	983	212	1196	1298	1162	1221	1197
общий белок, г/л	41,5	51,4	49,7	53	52	61,7	63,0	59,3	50,4	55,7
АСТ, Ед/л	1023	969	72,9	32,7	15,7	13,7	6,0	11,5	6,4	14,5
АЛТ, Ед/л	684	406	50,3	33,4	20,1	44,1	33,0	29,7	40,0	86,1
γ-ГТП, ЕД/л	42,7	44,8	116,9	128,5	121,5	185	180,5	212	178	184

Таблица 2

ДИНАМИКА ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ БОЛЬНОЙ К.

дата	Нв*	Нст	эритр**	Лейк***	ПЯ	СЯ	эоз	лимф	мон	тромб****	СОЭ****
18.04.06	51	15,9	1,83	3,0	8	78	-	13	1	200	48
5.05.6	53	17,2	1,91	2,9	11	63	1	17	8	211	59
18.05.06	67	19,3	2,13	1,2	9	44	1	28	18	265	69
26.05.06	72	19,8	2,20	4,2	35	48	-	5	7	272	80
30.05.06	68	19,0	2,05	6,6	16	75	-	6	3	127	80
31.05.06	54	15,3	1,65	7,3	17	78	-	3	2	98	80
2.06.06	49	13,6	1,44	9,0	12	77	-	8	2	78	80
5.06.06	41	11,2	1,15	7,7	14	81	-	5	0	73	90
6.06.06	52	14,2	1,55	6,6	9	86	-	3	0	78	80
8.06.06	81	23,1	2,61	3,6	13	77	2	4	4	88	65
9.06.06	112	32,6	3,67	1,7	20	57	3	14	3	50	65

* г/л, ** x 10¹², ***x10⁹ ****, мм/час

Таблица 3

СУТОЧНАЯ ПРОТЕИНУРИЯ (Г/СУТ) И ДИНАМИКА ОБЩЕГО АНАЛИЗА МОЧИ БОЛЬНОЙ К.

Число			Объем мочи, мл				белок, г/сут		
24.04.06			1800				5,04		
26.04.06			1200				2,04		
15.05.06			3100				2,25		
Дата	р-я	уд.вес	Белок о/оо	сахар	эритр	лейк	эпит.пл	цил	кетон.тела
18.04.06	щел	1005	1,5	56ммоль/л	20-25	3-5	умерен	-	-
16.05.06	кисл	1010	3,6	-	3-4	8-10	немного	3-6	-
26.05.06	кисл	1015	0,53	-	15-20	15-20	умерен	2-4	-
30.05.06	кисл	1015	0,9	-	10-15	4-7	умерен	2-3	-
31.05.06	кисл	1015	1,3	6ммоль/л	10-15	3-5	умерен	5-7	1,5ммоль/л
2.06.06	кисл	1015	0,02	6ммоль/л	2-3	4-7	немного	4-6	1,5
5.06.06	кисл	1015	1,5	56ммоль/л	2-4	3-8	незнач	2-5	0,5
6.06.06	кисл	1015	0,85	56ммоль/л	5-7	3-5	умерен	2-3	1,5
7.06.06	кисл	1015	3,4	56ммоль/л	10-15	3-5	умерен	2-4	0,5

стероидный диабет, из-за которого получала актрапид, доза которого регулировалась в зависимости от уровня сахара в крови. С 06.06.2006г. уровень сахара в крови нарастал до 23- 25 ммоль/л, а 08.06.2006г. превысил 33 ммоль/л. Отмечались гипокалиемия и нарастание гипернатриемии. Состояние расценивалось как крайне тяжелое из-за присоединения ДВС-синдрома и кетоацидоза. Введение актрапида (по инфузому) 180 Ед в течение 12 час с 08.06.2006г. на 09.06.2006г. не привело к снижению сахара крови. Утром 09.06.2006 г. , несмотря на интенсивную тера-

пию, развилась асистолия. Проведенные реанимационные мероприятия, включавшие непрямой массаж сердца, в/в введение 10% раствора хлорида кальция, адреналина струйно, оказались неэффективными.

Причиной смерти послужило развитие комы 3, полиорганной недостаточности, отека мозга, острой почечной недостаточности, кетоацидоза (гипергликемия, инсулинорезистентность, гипернатриемия, гипокалиемия), легочно-сердечной недостаточности, альвеолярного отека легких, панкреонекроза.

Заключение патологоанатома: у больной с системной красной волчанкой острого течения, активностью 3 ст.: диффузным мезангиопролиферативным гломерулонефритом с нефротическим синдромом, пневмонитом, экссудативным полисерозитом, панкардитом, гематологическими, трофическими и иммунологическими нарушениями, АНФ (+), вероятным антифосфолипидным синдромом, состоянием после двустороннего илеофemorального тромбоза, — основное заболевание осложнилось двусторонней абсцедирующей пневмонией, ДН 3, инфарктной пневмонией; стероидным сахарным диабетом, впервые выявленным, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания: тромбгеморрагической стадией, тромбозом ствола легочной артерии, почечно-печеночной недостаточностью смешанного генеза, артериальной гипертензией.

Макроскопически в левой плевральной полости обнаружено 600 мл прозрачной розовой жидкости. Ткань легких имела мягкоэластическую консистенцию, поверхность разреза была пестрая в верхних отделах, а в нижних — темно-красного цвета. Обнаружены белесоватые плотные очаги в средней доле правого легкого 0,4x0,4 см, в левой доле левого легкого, а также субплеврально размером 2,0x0,8 см и 1,0x0,5 см. Субплеврально в верхней доле левого легкого располагалась полость размером 2,0x2,0 см с дренирующим бронхом. Поверхность полости покрыта белесоватым зернистым налетом, аналогичным обнаруженному в мягкой мозговой оболочке (рис.2а). Все очаги зернистые, умеренно крошащиеся. Микроскопически в легких отмечены на фоне выраженного полнокровия очаги эмфиземы, которые чередовались с очагами ателектазов и отека. На многих участках лёгочной ткани и плевры имелись скопления спор округлой и слегка вытянутой формы, а также множество мицелиев септовидной формы, расположенных радиально (рис.3). При PAS-реакции описанные структуры окрашивались в малиновый цвет (рис.2б). Данная микроскопическая картина соответствовала по своей морфологической характеристике спорам, мицелиям и друзам аспергилл. Окраска по Грам-Вейгерту на бактерии была отрицательная.

При макроскопическом исследовании мозга выявлялись признаки отека: мягкая мозговая оболочка тусклая, бледно-серого цвета с наличием белесоватых наложений зернистой консистенции на протяжении от лобной до затылочной областей обоих полушарий (шириной по 1,5–2,0 см с каждой стороны). Гистологически: оболочки и вещество мозга полнокровны. В мягких мозговых оболочках обнаружены поля из грибковых спор и мицелиев (рис. 4).

Поджелудочная железа была дряблой консистенции с очагами уплотнения 1,5x1,5 см. В ней выявлялись массивные очаги некроза паренхимы, склероза

стромы и лишь единичные островки Лангерганса. Ткань печени — плотноэластической консистенции, поверхность разреза имела вид «мускатного ореха». В ней на фоне хронического венозного полнокровия выявлены скопления грибковых спор в синусоидах. В ткани селезенки отмечалось выраженное полнокровие красной пульпы, гипоплазия белой пульпы и периартериальный склероз, характеризующий феномен «луковичной шелухи». Споры и мицелии выявлены как в поджелудочной железе, так и в селезенке.

Таким образом, диагноз СКВ был подтвержден при патоморфологическом исследовании органов. Особенностью случая явилось обнаружение спор округлой и вытянутой формы, множества мицелиев септовидной формы, расположенных радиально, что соответствовало спорам, мицелиям и друзам аспергилл. Скопления грибковых спор были выявлены в легких, плевре, почках (рис. 2,3), миокарде, эндокарде, мозговых оболочках (рис. 4), печени, селезенке, поджелудочной железе, что свидетельствовало о диссеминированном аспергиллезе у больной СКВ.

Случай 2. Больная Ш., 23 лет поступила в клинику Института ревматологии РАМН 06.12. 2002г. Заболела весной 2002г. в возрасте 22 лет, когда на фоне лихорадки до 39° С развился артрит лучезапястных суставов с последующим присоединением артритов кистей, стоп, коленных и плечевых суставов, что послужило основанием для диагностики ревматоидного артрита (РА) (по месту жительства). Проводилась терапия антибиотиками и дексаметазоном внутривенно (доза неизвестна). Впервые поступила в Институт ревматологии РАМН через 2 мес от начала болезни. Сохранялась картина полиартрита. При обследовании выявлены анемия (Hb 90 г/л), РФ 1/160, АНФ 1/80, следовая протеинурия, лейкоцитурия (10 в поле зрения). Симптоматика вновь была расценена как проявления РА. Пролечена НПВП, дексаметазоном суммарно 750 мг в/в капельно с положительным эффектом; в качестве базисной противовоспалительной терапии назначен метотрексат (МТХ) 7,5 мг/нед. Однако после двух приемов МТХ была зарегистрирована (амбулаторно) лейкопения до $2,2 \times 10^9$ /л, в связи с чем препарат был отменен. Сульфасалазин в дозе 2,0г/сут 2 нед приема вызвал крапивницу и также был отменен. Начата терапия преднизолоном по 10 мг/сут, с быстрым снижением дозы и полной полной ГК через 3 мес.

Осенью 2002г. больная отметила нарастающую общую слабость, одышку при обычной физической нагрузке, кашель, боль в грудной клетке при перемене положения тела, сонливость. Выявлена протеинурия до 3,3г в разовой порции мочи. Повторно госпитализирована в Институт ревматологии РАМН.

При поступлении: бледность кожных покров-

вов, отёки ног до середины бедра, асцит, язвенно – некротические высыпания на коже спинки носа и скуловой области размером от 3 мм до 10 мм в диаметре, энантема слизистой верхнего неба, приглушение легочного звука слева ниже 4-го ребра, справа – 7-го ребра; слева выслушивались крепитирующие хрипы. Рентгенологически был выявлен левосторонний экссудативный плеврит.

При ЭхоКГ обнаружено большое эхонегативное пространство, расцененное как выпот в средостении, данных за перикардит не было. В крови – анемия (Hb 105г/л), ретикулоцитоз (12%), палочкоядерный сдвиг до 8% при лейкопении $3,6 \times 10^9$ /л, позитивная прямая проба Кумбса. Из биохимических показателей обращали на себя внимание гипопроteinемия (47г/л), повышение креатинина (103-190 ммоль/л), общего холестерина (385 мг/дл, N < 190), ХС ЛПНП (282 мг/дл, N < 115), триглицеридов (374мг/дл, N < 180). Суточная протеинурия 1,6г при клубочковой фильтрации 28 мл/мин. В мочевом осадке эритроциты 8-12 и лейкоциты 10-15 в поле зрения, цилиндры зернистые, гиалиновые и восковидные 3-5 в поле зрения. При иммунологическом исследовании выявлены высокие уровни анти-ДНК 90 ед (N < 20), АНФ 1/1280 в гомогенном свечении, IgG-аКЛ – 100 – 40,6 GPL (N до 23), обнаружены также HbS-антиген и анти-НСV без репликации вирусов.

На основании клинико-лабораторных данных через полгода от начала заболевания выставлен диагноз СКВ острого течения. Состояние больной было расценено как тяжелое; ведущим в клинической картине болезни был волчаночный нефрит с нефротическим синдромом. Был назначен перорально метипред 48 мг/сут, проведена пульс терапия метилпреднизолоном по 1000 мг №4, при третьем сеансе было введено в/в капельно 600 мг циклофосфана. Регулярно вводился лазикс от 120 до 560мг, а в связи с гипопроteinемией – альбумин. Самочувствие пациентки улучшилось, исчезли язвенно-некротические высыпания на коже лица и отеки ног, оставалась лишь пастозность голеней. Диурез на фоне мочегонной терапии стал положительным, увеличилась клубочковая фильтрация до 40 мл/мин. Однако на 20-й день пребывания в стационаре, несмотря на положительную динамику общего состояния и органных проявлений СКВ, сохранялись УЗИ-признаки асцита (свободная жидкость в брюшной полости), субфебрильная температура с подъемами по вечерам до фебрильных цифр, вновь увеличились отеки ног, отмечено нарастание креатинина до 220 мкмоль/л, мочевой кислоты до 1200 мкмоль/л. Больная была переведена в нефрологическое отделение ГКБ №52 г.Москва для проведения ультрафильтрации крови. Диагноз волчаночного нефрита был подтвержден при исследовании биоптата почки. Успешно проведены 2 сеанса ультрафильтрации, вновь приведшей к вре-

менному улучшению состояния больной, исчезновению отеков голеней и асцита. Однако на 5-й день после сеансов ультрафильтрации появились жалобы на неприятные ощущения в эпигастральной области, тошноту. При ЭГДС выявлено прободение стенки желудка, в связи с чем по экстренным показаниям была произведена лапаротомия. Во время операции выявлена флегмона желудка с гнойным расплавлением дна желудка, малого сальника и верхнего полюса селезенки. Было произведено иссечение стенки желудка, удаление сальника и селезенки. Но больная скончалась на третий день после операции из-за внутреннего кровотечения.

Аутопсия не проводилась. Исследован гистологически лишь операционный материал, в котором на фоне массивного тканевого детрита выявлялись множество спор и большое количество нитевидных мицелиев грибов, окрашивающихся PAS-реакцией в малиново-розовый цвет (рис.5, 6). В связи с гибелью тканей, обнаружение характерных структур, которые могли бы способствовать идентификации микоза, не представлялось возможным.

Таким образом, диагноз высокоактивной СКВ острого течения был достоверным, доказанным характерной клинико-иммунологической картиной, включающей критерии этого заболевания, и данными биопсии почки. Как конкурирующее заболевание у пациентки развился глубокий микоз с поражением желудка и гнойным расплавлением его дна, а также близлежащих органов – селезенки и сальника. Общая длительность болезни от начала до летального исхода составила менее одного года.

Обсуждение

Аспергиллез относится к сапрофитным нитевидным грибам, широко распространенным в окружающей среде. Ингаляция спор аспергилл или других кандид может приводить к различным клиническим проявлениям, но чаще – к поражению легких (90%). Заражение аспергиллезом зависит от иммунологического статуса больного [9]. Во всех случаях, приведенных в литературе, факторами риска развития аспергиллеза были нейтропения, снижение уровня CD4, иммуносупрессивная терапия, состояние после трансплантации органов, а также длительная терапия антибиотиками. Имеется описание аспергиллеза, выявленного у больной с туберкулезом при микологическом исследовании бронхоальвеолярного лаважа, получавшей дополнительно антибиотики из-за ларингоbronхита [10]. Полостные образования в легких как следствие инвазии грибковыми мицеллами были обнаружены у больной СКВ и туберкулезом. Диагноз был подтвержден при компьютерной томографии легких и гистологическом исследовании [11].

Инвазивная грибковая инфекция, включающая аспергиллез, ассоциируется с высокой смертностью. Семилетние наблюдения тяжелых больных

реанимационного отделения, находившихся на интубации, позволили выявить *Aspergillus* в смывах из нижнего респираторного тракта в 172 случаях (6,8 на 1000 поступлений). В 48,3% из них был диагностирован инвазивный легочный аспергиллез (у 17 – достоверный и у 68 вероятный), у 51,7% больных наличие *Aspergillus* расценивалось как колонизация. Подчеркнуто, что 60% пациентов не имели никаких факторов риска присоединения грибковой инфекции (нейтропения, злокачественные болезни кроветворных органов или трансплантация органов). Типичные рентгенографические признаки выявлялись лишь у 5% больных. В 26 случаях проведение гистологического исследования (в 10 случаях предсмертная биопсия легких и в 16 случаях – аутопсия) позволило подтвердить диагноз аспергиллеза [9].

V. Voes и соавт. [12] приводят результаты анализа 26 случаев аспергиллеза центральной нервной системы (ЦНС), в 4-х из которых до развития микоза проводилась иммуносупрессивная терапия, в том числе по поводу СКВ. Исследование спинномозговой жидкости во всех случаях не имело диагностической ценности. Компьютерная томография и МРТ мозга выявляли очаги пониженной плотности или геморрагические инфаркты, множественные очаги некроза, которые обнаруживались на всем протяжении мозга при аутопсии. Микроскопически выявлена инвазия *Aspergillus* в стенку сосудов. Авторами отмечена неэффективность терапии амфотерицином В как с, так и без флуцитозина. Описывается развитие аспергиллезного менингита у больного СКВ 39 лет, получавшего иммуносупрессивную терапию. При жизни у пациента не удалось идентифицировать инфекционный агент как причину упорного нейтрофильного менингита [13].

Приведенные наблюдения подчеркивают не только необходимость настороженности в отношении грибковой инфекции у больных, получающих иммуносупрессивные препараты, но и сложность прижизненной диагностики, а также трудности терапии присоединяющихся грибковых инфекций, которые часто бывают смешанными. Уникальный в своем роде случай успешного лечения множественного аспергиллезного абсцесса мозга у больной СКВ приводят японские исследователи [14]. У 15-летней пациентки через 6 мес после успешного лечения волчаночного нефрита развился абсцесс легких, по поводу чего она получала перорально флуцитозин и в/в миконазол. Через 2 мес было выявлено множественное абсцедирование мозга. Интрацекальное введение миконазола оказалось неэффективным. Абсцесс правой лобной доли был удален хирургически с последующим введением миконазола внутрь желудочков через Оттаву резервуар в течение месяца. *Aspergillus* был идентифицирован в тканях удаленного абсцесса. Контрольная краниотомия, выполненная через 16 мес после первого хирургического вмешательства,

подтвердила полное удаление и отсутствие рецидивирования абсцесса мозга.

Аутопсийный материал ткани мозга 243 умерших был исследован гистологически для идентификации церебрального микоза [15]. В 7 случаях обнаружен церебральный микоз: у 5 больных с гематологическими заболеваниями, у 1 – с СКВ и еще у 1 – с инфарктом миокарда и сопутствующим тромбозом глубоких вен голеней. Среди церебральных микозов в 1 случае выявили сочетание аспергиллеза и кандидоза, в других – аспергиллез (2 случая), микормикоз (2 случая), кандидоз (1 случай) и криптококкоз (1 случай). Только у 1 больного криптококкоз был верифицирован при жизни. Авторы отметили, что каждый вид церебрального микоза имел характерную гистологическую картину: геморрагические, некротические изменения – при аспергиллезе и микормикозе; разбросанные на близком расстоянии друг от друга абсцессы или гранулематозные образования – при кандидозе; студенистые повреждения мягкой мозговой оболочки – при криптококкозе. Выраженная лимфопения отмечена в шести из 7 вышеприведенных случаев. Данные авторов убедительно указывают на необходимость исключения глубоких микозов у больных с системными заболеваниями при появлении у последних неврологической симптоматики.

A. Katz. и соавт. [4] описывают 3 собственных наблюдения аспергиллеза у больных СКВ и анализируют 23 подобных случая, приведенных в литературе. В частности, авторы описывают больного СКВ мальчика 16 лет, у которого на фоне лихорадки, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии с повышением аминотрансфераз, панцитопении, иммунологических нарушений через 3 дня после поступления в клинику развился эпилептический приступ, еще через 2 дня – острая дыхательная и почечная недостаточность. На рентгенограмме легких были обнаружены диффузные инфильтраты. Из крови в первые дни высевался *Staphylococcus aureus*, спинномозговая жидкость была стерильна; в последующем из мокроты был высеян *Candida tropicalis*. Несмотря на терапию ГК, циклофосфамидом, антибиотиками широкого спектра, амфотерицином В, больной скончался на 4-день после перевода на искусственную вентиляцию легких. На аутопсии был выявлен диссеминированный аспергиллез многих органов, включая спинной и головной мозг, плевру, легкие, щитовидную железу, миокард, эпикард, митральные створки, желудочно-кишечный тракт, почки и большинство сосудов.

У другой больной СКВ, которая перенесла операцию трансплантации материнской почки, был выявлен аспергиллез уретры и малого таза. Возобновлен гемодиализ, антимикотические препараты не назначались. Состояние не ухудшилось. Пациентка скончалась через 10 лет после этого эпизода от субарохноидального кровоизлияния.

Третьим пациентом был мужчина 25 лет, страдавший СКВ в течение 7 лет, но последние 5 лет находившийся в ремиссии. Нефрит с нефротическим синдромом, диффузные эритематозные высыпания на коже, иммунологические и гематологические нарушения возникли после фарингита, по поводу которого больной получал пенициллин. Через месяц после интенсивной терапии ГК, на фоне временного улучшения состояния, у больного развилась кома, появились множественные некротические язвы кожи, признаки ДВС-синдрома и острого респираторного дистресс-синдрома взрослых. Из крови высевалась *Pseudomonas aeruginosa*, а в культуре из дренажа легких обнаружены *Candida* и *Acinetobacter*. На аутопсии был подтвержден диагноз СКВ и выявлен диссеминированный аспергиллез с множественными абсцессами в миокарде, щитовидной железе, легких и почках.

В представленном авторами анализе летальность при СКВ, осложненном аспергиллезом, достигала 95%, и в большинстве случаев диагноз микоза был выставлен только на аутопсии. Терапия амфотерицином В, как и его сочетание с флуороцитозиним или с итраконазолом, как правило, были неэффективны. При лимитированных грибковых поражениях (синуситах, очаговой пневмонии или дисците позвоночника) хирургическое вмешательство с последующей специфической терапией (итраконазол) позволили улучшить выживаемость больных.

Сложность диагноза и лечения инвазивного аспергиллеза заключается еще и в полиорганном характере поражения, которое может стать «маской» обострения СКВ. Вориканазол (вифенд) в настоящее время зарекомендовал себя как наиболее эффективный противогрибковый препарат по

сравнению с флуконазолом и амфотерицином В.

Представленный нами первый случай продемонстрировал развитие поражения аспергиллезом многих жизненно важных органов у больной с выраженными клиническими и морфологическими признаками активной СКВ. В то же время следует отметить тенденцию к «сворачиванию» нефрита и нефротического синдрома после первых двух инъекций генно-инженерного биологического агента МабТеры. Определить время инфицирования больной *Aspergillus* не представляется возможным, хотя очевидно, что проявившееся через месяц после поступления в клинику резкое ухудшение состояния с нарастающей легочной и мозговой симптоматикой было обусловлено аспергиллезом.

Во втором случае у больной с ранней СКВ не удалось идентифицировать вид глубокого микоза, поразившего стенку желудка, селезенку и сальник. Только после обнаружения при гистологическом исследовании характерных признаков грибкового поражения удаленных органов брюшной полости стала понятна причина резистентности такого нечастого для СКВ симптома, как асцит, сохранявшегося несмотря на уменьшение клинико-лабораторных проявлений волчаночного нефрита с нефротическим синдромом.

Приведенные нами случаи указывают на необходимость осуществления широких диагностических мероприятий для идентификации оппортунистической инфекции, включая микозную, и проведения — при наличии показаний — более активной современной противогрибковой терапии больных СКВ, получающих высокие дозы иммуносупрессивных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Gladman D.D., Hussain F., Ibanez D., Urowitz M.B. The nature and outcome of infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2002, 11, 234-239
- Urowitz M.B., Gladman D.D., Abu-Shakra M., Farewell V.T. Mortality studies in systemic lupus erythematosus. Results from a single centre. Improved survival over 24 years. *J. Rheumatol.*, 1997, 24, 1061-1065
- Πιοpoulos A.G., Tsokos G.C. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1996, 25, 318-336
- Katz A., Ehrenfeld M., Livneh A. et al. Aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthr. Rheum.*, 1996, 26, 635-640
- Trager J., Ward M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2001, 13, 345-351
- Hellmann D., Petri M., Whiting-O'keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine*, 1987, 66, 341-348
- Weinberger M., Elattar I., Marshall D. et al. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and the emergence of *Aspergillus* as a major cause of death. *Medicine*, 1992, 71, 24-43
- Bodey G.P., Vartivarian S. Aspergillosis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1989, 8, 413-437
- Vandewoude K.H., Blot S.I., depuydt P. et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Critical Care*, 2006, 10, R31 (doi:10.1186/cc4823)
- Kaminski J., Zielinska-Les I., Kozielski J. Invasive pulmonary aspergillosis as a complication of prolonged antibiotic therapy. *QJM*, 2005, 98 (6), 451-456
- Kocakoc E., Ozgocmen S., Kiris A. et al. An overwhelming pulmonary fungus ball in a systemic lupus erythematosus. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2005,

- 11(3), 242-246
12. Boes B., Bashir R., Boes C. et al. Central nervous system aspergillosis. Analysis of 26 patients. *J.Neuroimaging*, 1994, 4(3), 123-129
 13. Lammens M., Robberecht W, Waer M. et al. Purulent meningitis due to aspergillosis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clin.Neurol. Neurosurg.*, 1992,94,(1), 39-43
 14. Sugawara A., Ebina K., Hirano T. et al. Multiple aspegillus brain abscess complicated with systemic lupus erythematosus – case report. *Neurol. Med. Chir.*, 1991,13, 986-990
 15. Abe F., Nakamura N., Ommura Y. A pathological study on cerebral mycosis. *No To Shinkei.* ,1982, 12, 1169-1174

Поступила 15.08.07